Phosphorsäure- und Kalkstoffwechsel bei Osteomalacie unter dem Einfluss der Phosphortherapie.

Stanford University
AUG
22
1908

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

der

Hohen medicinischen Facultät

der

Universität Basel

vorgelegt

von

Gerhard Hotz,
Assistenzarzt der chirurgischen Klinik des Basler Bürgerspitals.

Berlin 1906.
Druck von L. Schumacher, N. 24.

Phosphorsäure- und Kalkstoffwechsel bei Osteomalacie unter dem Einfluss der Phosphortherapie.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

der

Hohen medicinischen Facultät

der

Universität Basel

vorgelegt

von

Gerhard Hotz,

Assistenzarzt der chirurgischen Klinik des Basler Bürgerspitals.

Berlin 1906.

Druck von L. Schumacher, N. 24.

Sonder-Abdruck aus der Zeitschrift f. exp. Pathologie u. Therapie. 3. Band.

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit gewidmet.

Basel und die kleineren Thäler seiner Umgebung sind bekannt als ein Sitz der endemischen Osteomalacie; deshalb gehört das Bild dieser Krankheit auf unseren Kliniken nicht zu den Seltenheiten.

Im Jahre 1903 befanden sich gleichzeitig 2 osteomalacische Frauen auf der medicinischen Klinik. Herr Professor W. His veranlasste mich, den Calcium- und Phosphorsäurestoffwechsel dieser beiden Fälle zu untersuchen; vor Allem sollte der Einfluss der Phosphortherapie auf die Osteomalacie festgestellt werden. Die vorliegende Arbeit bildet demnach eine Fortsetzung der Untersuchungen, welche Herr Professor His durch Sauerbruch an einem Falle von juveniler Osteomalacie auf der Leipziger Klinik vornehmen liess.

Für die Anregung und das Interesse, welches Herr Professor His der Arbeit entgegenbrachte, für die vielseitige Unterstützung, welche ich durch die Herren Assistenzärzte Dr. Stähelin und Dr. Bloch erfahren durfte, möchte ich an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank aussprechen.

Krankengeschichte und Status.

1. Frau Rosine Gasser, geboren 1863 in Basel, angeblich als Frühgeburt im 8. Monat. Vater gestorben an Lungentuberculose, Mutter und ein Bruder gesund. 3 Geschwister starben im Säuglingsalter an Gichtern und Brechruhr; ein Kind an Lebensschwäche, das andere im 12. Jahre an Spondylitis tuberculosa. Pat. verbrachte die Jugend unter guten Verhältnissen im Elternhause. Als Kind Pneumonie, Scharlach. Menarche mit 16 Jahren, regelmässig, stark; während der Periode fühlte sie sich oft sehr schwach, Müdigkeit im Rücken und in den Beinen. Mit 27 Jahren Geburt eines ausgetragenen Kindes. Im Wochenbett erkrankte sie an Influenzapneumonie und kam deshalb auf die medicinische Klinik.

Die Krankengeschichte schildert sie als bleiches, decrepides Individuum; keine Angaben, welche für Osteomalacie sprechen. Das Kind wurde nicht gestillt. In den folgenden 2 Jahren bewohnte sie ein feuchtes Hinterhaus, wurde 29jährig durch eine schwierige Extraction bei Steisslage von einem ebenfalls reifen Kinde entbunden. Während der Schwangerschaft noch keine Störungen. Aus dem Wochenbett erhob sie sich mit einer mehrere Monate andauernden Schwäche und Schmerzen im Rücken.

Das Stillgeschäft musste nach 3 Wochen wegen Mastitis unterbrochen werden. Der Gang blieb längere Zeit schwerfällig; doch verloren sich die Beschwerden später vollständig. Erst nach 6 Jahren traten Schmerzen im Rücken auf, welche als Rheumatismus behandelt wurden. 3 Jahre später bemerkte Pat., dass ihre Gestalt zusammengesunken sei, die Röcke waren zu lang geworden. Andauernde Schmerzen in der Rückenwirbelsäule, im Thorax und im Becken, dazu grosse Müdigkeit und Schwäche in den Beinen, so dass sie oft glaubte, zusammenbrechen zu müssen. Der Rücken wurde gebeugt, der Thorax verbogen. So schleppte sich die Frau, wenn auch nie bettlägerig, so doch an's Haus gebannt, bis zum März 1903 hin. Schliesslich konnte sie nur noch, auf Stühle gestützt, sich im Zimmer umher bewegen. Die Schmerzen strahlen vom Rücken nach den Armen, in den Brustkorb und gegen das Becken zu aus. Häufige Krämpfe in den Extensoren der Oberschenkel. Die Menses verursachen stets vermehrte Beschwerden; seit 3 Monaten sind sie ausgeblieben, ohne dass Gravidität besteht. Am 13. März 1903 wurde Pat. auf die medicinische Klinik aufgenommen.

Status: Grösse 126 cm. Gewicht 30,6 kg. Schlechter Ernährungszustand. Haut trocken, schlaff, in den Gelenkbeugen auffallend dunkel gefärbt. Haare dunkel, dicht stehend, trocken, sehr dünn. Augen: Pupillen reagiren prompt; links Strabismus convergens. Zunge nicht belegt. Zähne sehr defect. Schilddrüse klein. An den grossen Halsvenen diastolische Pulsation. Wirbelsäule: der thoracale Abschnitt bildet einen gleichmässig gewölbten, im oberen Theil nach rechts, im unteren nach links ausgebogenen Buckel. Der Halstheil ist im 6. Wirbel stark nach vorn geknickt, so dass das Kinn an die Brust angedrückt wird, und der Kopf nur wenig seitlich bewegt werden kann. Beide Schulterblätter stehen nach aussen ab. Die rechte Thoraxseite ist weiter als die flache linke. Die untere Apertur scheint zusammengeschnürt und steht so tief im Becken, dass die Cristae ilei den Rippenbogen 2 Fingerbreit überragen.

Die Lungen geben einen der Thoraxdifformität entsprechenden Schallunterschied. Athmung vesiculär, in den unteren Partien klingende Rasselgeräusche. Die absolute Herzdämpfung reicht bis zur vorderen Axillarlinie. Hier findet man im 4. Intercostalraum den Spitzenstoss. Ueber der Herzspitze leises systolisches Geräusch. 2. Pulmonalton verstärkt. Puls 85 pro Minute, regelmässig, klein. Temperatur afebril. Das Abdomen zeigt einen mässigen Hängebauch. Distanz zwischen Schwertfortsatz und Symphyse 20 cm. Am Becken fühlt man einen stark schnabelförmigen Symphysenvorsprung, die Spinae sind nach aussen umgebogen. Maasse: Dist. cristarum 21 cm, spinarum $20^1/_2$ cm, Baudelocque $19^1/_2$ cm, Tuber isch. 5 cm. Schambogen sehr eng, lässt kaum 1 Finger einführen. Uterus klein, anteflectirt. Druck auf die Darmbeinschaufeln schmerzhaft. Das Becken federt deutlich, ebenso der Thorax. Die Arme können gestreckt nicht erhoben werden, Knarren und Schmerzen im Schultergelenk. Deutliche Difformitäten dieser Knochen bestehen nicht. Die Beine werden gestreckt kaum über der Unterlage gehalten. Ab- und Adduction sehr schwach. Patellarreflexe beiderseits gesteigert. Das Stehen und Gehen ist mit grossen Schmerzen im Rücken und im Becken verbunden; die Frau ist deshalb zu vollkommener Bettruhe gezwungen; doch klagt sie auch in dieser Lage über quälende Knochenschmerzen. Im Urin weder Eiweiss noch Zucker.

Im Verlauf der Spitalbehandlung lassen die Schmerzen bald nach. Zwei Wochen nach dem Eintritt ist bereits eine zweifellose Besserung im subjectiven Befinden zu constatiren. Die Vorperiode des Stoffwechselversuches beginnt am 26. März. Am 9. April setzt die Phosphortherapie ein. In Form von Emulsio Kassowitz werden täglich 2 Mal $^1/_2$ mg Phosphor gegeben. Nach 11 Tagen sind Schmerzen und Druckempfindlichkeit der Knochen wesentlich vermindert; die Frau kann sich ohne Beschwerden aufsetzen, die Beine werden mit grösserer Kraft und Ausdauer gehoben. Die Entziehung des Phosphors in den folgenden 10 Tagen der Nachperiode bedingt keine Aenderung des Zustandes. Jedenfalls tritt keine sichtliche Verschlimmerung

ein. Ebenso verhält es sich später bei der Darreichung von Thyreoideatabletten. Vom 8. Mai an wird wiederum Phosphor gegeben. Nun eilt die Genesung rasch vorwärts, so dass die Osteomalacische in kurzer Zeit das Bett verlässt und sich bei kleinen Zimmerdiensten betheiligen kann. Nach zwei weiteren Monaten sind alle Schmerzen geschwunden, die Knochen nicht mehr druckempfindlich. Am 5. September verlangt die Frau ihre Entlassung nach Hause. Sie ist den ganzen Tag über auf, sehr regsam und hält sich für kräftig genug, um ihre Hausgeschäfte besorgen zu können. Der osteomalacische Process ist somit zum Stillstand gekommen, die Krankheit erscheint ausgeheilt, wenn auch ihre deformirenden Einwirkungen auf das Skelett nicht mehr ausgeglichen werden konnten. Während des Spitalaufenthaltes hat die Frau ca. 0,13 g Phosphor eingenommen. Eine dieser Therapie zuzuschreibende Störung im Allgemeinbefinden ist nicht aufgetreten. Das Körpergewicht stieg bis zum Ende des Versuches auf 34,3 kg, bis zur Entlassung auf 36,7 kg.

Diese Besserung hielt zu Hause mehrere Monate lang an. Dann stellten sich aber allmälig die alten Beschwerden wieder ein. Die Muskelkraft erlahmte, die Bewegungsfreiheit wurde durch Schmerzen eingeschränkt. So treffen wir die Frau im Frühjahr 1904 wieder auf der Klinik. Diesmal hatte sie das Krankenhaus früher aufgesucht, ihr Allgemeinbefinden erreichte bei Weitem nicht den traurigen Zustand wie bei der ersten Aufnahme. Die wiederum angewandte Phosphortherapie erzielte in 4 Wochen die Wiederherstellung, ein bis jetzt andauerndes Wohlbefinden, da sich die Frau an die Weisung hält, auch zu Hause ihre Phosphoremulsion zu gebrauchen.

2. Frau Gehrig, geboren 1842 in Basel. Eltern an unbekannter Krankheit gestorben. Ein Bruder und eine Schwester litten Jahre lang an „Gliedersucht“. Etwas Näheres ist über diese Krankheit nicht zu erfahren. Pat. lebte stets in ärmlichen Verhältnissen. Mit 23 Jahren Typhus, mit 27 Jahren Magenkrämpfe, welchen sich eine „Bauchfellentzündung“ anschloss. Schon mit 20 Jahren will Pat. an „Gliederschmerzen“ gelitten haben, welche sich später oft wiederholten. Damals waren besonders die Gelenke der oberen Extremitäten betroffen. Drei leichte Geburten mit 35, 37 und 40 Jahren. In der letzten Schwangerschaft stellten sich vom 2. Monate ab Schmerzen im Kreuz, Rücken und in beiden Beinen ein. Sie will jenes Mal kleiner geworden sein. Die letzte Geburt ging leicht von Statten. Dauer der Wehen bis zur Austreibung 7 Stunden. Das Kind sei allerdings sehr klein gewesen und bald gestorben. Die Knochenschmerzen verschlimmerten sich nach dem Wochenbette, während Pat. stillte, etwa 2 Monate lang. Dann trat sehr langsame Besserung ein; es dauerte aber über 1 Jahr, bis sie wieder ordentlich gehen konnte, um als Wäscherin zu arbeiten. 9 Jahre lang war sie gesund, bis zum Eintritt der Menopause. Nun stellten sich die früheren Schmerzen im Kreuz, Rücken und Becken wieder ein; Anfangs verschwanden sie jeweilen im Sommer, im Winter wurde es regelmässig schlimmer, schliesslich versagte die Kraft zur Arbeit. 1898 kam sie zum ersten Mal in Spitalbehandlung, ihr Leiden wurde als Ischias aufgefasst. 1900 kam sie auf die chirurgische Klinik unseres Bürgerspitals. Hier wurde die Osteomalacie erkannt und die Frau auf die medicinische Klinik verlegt. Der damalige Aufnahmebefund entspricht ungefähr dem später mitzutheilenden Status. Nun folgen in kurzer Zeit mehrere Spitalaufenthalte. Die Frau wurde abwechselnd mit Soolbädern, Schwitzcuren, Kalk, Phosphorpräparaten, mit Thyreoidea- und Ovarialtabletten behandelt. Der Erfolg war stets nur scheinbar und von kurzer Dauer. Emulsio Kassowitz, allerdings nie über Monate dargereicht, brachte nur geringe Besserung, am meisten Linderung verschaffte Aspirin. Im Sommer 1902 verweilte sie auf der Frauenklinik. Die Castration wurde damals von Herrn Professor v. Herff abgelehnt, erstens in Berücksichtigung der bereits vor 11 Jahren eingetretenen Menopause und vor allem, weil sich die Frau in einem sehr decrepiden Zustande befand. Im Januar 1903 erneute Verschlimmerung,

so dass Pat. unfähig, sich zu rühren, an's Bett gefesselt wurde; auch in gestreckter Lage wurde sie von beständigen Knochenschmerzen gequält. In diesem Zustande kam sie am 30. März wieder auf die medicinische Klinik.

Status: Grösse 138 cm, Gewicht 43 kg. Blasse, magere Frau. Augenbewegungen, Pupillenreaction normal. Die Zähne fehlen alle. Schilddrüse nicht vergrössert. Halswirbelsäule lordotisch, Hinterhaupt in den Nacken gepresst. Die Rückenwirbelsäule bildet einen spitzen, stark gekrümmten Buckel in der oberen Hälfte. Thorax tief. Oberer Theil des Sternums stark vorspringend, unterer eingezogen. Die Rippenbogen stehen innerhalb der breit auseinanderweichenden Darmbeinkämme. Der Lungenbefund ergiebt keine abnormen Verhältnisse. Athmung mühsam, stets mit Schmerzen der Rippen verbunden. Herz: geringe Verbreiterung der absoluten Dämpfung nach links. Spitzenstoss in der Mamillarlinie im V. Intercostalraum. Ueber der Spitze kurzes systolisches Geräusch mit leichter Verstärkung des II. Pulmonaltones. Puls 70 pro Minute, regelmässig, klein. Kein Fieber. Es besteht ein Hängebauch. Die Leberdämpfung überragt den Rippenbogen fingerbreit; in der Gegend der Gallenblase geringe Druckempfindlichkeit. Becken breit, Symphyse schnabelförmig, sehr druckempfindlich.

Maasse: Dist. spinar. 24, cristar. 29, trochanter. $27^1/_2$, Baudelocque 20 cm. Musculatur des Oberschenkels auffallend schwach entwickelt. Active Flexion des Oberschenkels kaum möglich. Ab- und Adduction mit ganz geringer Kraft ausgeführt. Bei passiven Bewegungen heftige Schmerzen im ganzen unteren Skeletttheil. Patellar- und Achillessehnenreflex beiderseits lebhaft. Andeutung von Fussclonus. Thorax, Wirbelsäule, Becken, alle Knochen der Extremitäten sind in hohem Grade druckempfindlich, selbst die Erschütterung des Bettes beim Gehen im Zimmer verursacht Schmerzen. Die Sensibilität ist überall normal, als einzige Störung findet man in der Höhe des Nabels eine handbreite gürtelförmige Zone von Kältehyperästhesie.

Am 1. April Beginn des Stoffwechselversuches, vom 9. April ab wurde Emulsio Kassowitz gegeben, täglich 1 mg Phosphor. Am 21. April Ansetzen der Phosphortherapie, vom 28. April bis zum 5. Mai erhielt Pat. Thyreoideatabletten. Der Anfangs kaum erträgliche Zustand besserte sich 8 Tage nach Beginn der Phosphordarreichung so weit, dass Pat. wenigstens quallos zu Bette liegen konnte. Eine bemerkenswerthe Aenderung ist während der späteren Zeit des Stoffwechselversuches nicht zu verzeichnen; erst 5 Wochen nach Beendigung desselben, nach längerer Phosphoreinnahme, hat sich die Frau so weit erholt, um sich selbst im Bette aufrichten zu können. Der Zustand ist immer noch kläglich genug. Von Mitte August ab werden Ovarialtabletten gegeben. Inzwischen nimmt die Krankheit eine etwas günstigere Wendung; die Knochenschmerzen lassen nach. Pat. verlässt das Bett und bewegt sich erst mit Krücken, später mit Stöcken im Zimmer umher. Am 20. September wird sie auf ihren dringenden Wunsch nach Hause entlassen, sie selbst ist von dem Nutzen der Ovarialtabletten überzeugt. Ihr Körpergewicht war während des Stoffwechselversuches gleich geblieben, später ergab sich eine Abnahme von 3 kg. Ein Jahr später, im Sommer 1904, kam die Frau wieder zur Aufnahme in einem bedenklich elenderen Zustande als zur Zeit des Stoffwechselversuches. Die Gestalt war um 5 cm eingesunken, das Körpergewicht um 10 kg gefallen. Es besteht ausgesprochene Kachexie. Die Phosphortherapie erwies sich als wirkungslos. Lange Pflege, Thyreoidea- und Ovarialtabletten, welche später gegeben wurden, gestalteten die Lage wieder erträglicher und hoben die Bewegungsfähigkeit. Die Frau verlangte wiederum, entlassen zu werden und erlag im Herbst 1904 zu Hause einer Lungencomplication.

Im ersten Fall handelt es sich um eine 40 jährige Frau im floriden Stadium der Osteomalacie. Die Krankheit wird unter dem Einfluss der Spitalbehandlung und der Phosphortherapie zum Stillstand gebracht, die Frau wird geheilt. Im zweiten Fall treffen wir eine 61 jährige, weit vorgeschrittene Osteomalacische. Das Leiden wird durch die gleichen Heilfactoren nur wenig und vorübergehend gebessert. Die Krankheit führt nach kurzer Zeit zum Tode.

In der vorliegenden Arbeit soll der Kalk- und Phosphorstoffwechsel dieser beiden klinisch verschieden verlaufenden Fälle festgestellt und untersucht werden, einmal, wie die Darreichung des anorganischen Phosphors die Kalk- und Phosphorbilanz beeinflusst und zweitens, ob diese Beeinflussung den klinischen Beobachtungen des Krankheitsverlaufes entspricht. Daraus wird ein Beitrag zur Kenntniss der Osteomalacie und zur Beurtheilung des Werthes der Phosphortherapie gewonnen werden, der mit den Erfahrungen anderer therapeutischer Maassnahmen verglichen werden darf.

Dem Stoffwechselversuch liegt folgender Plan zu Grunde: Während einer Vorperiode wurde der Kalk- und Phosphorumsatz ohne Beeinflussung durch irgendwelche medicamentöse Therapie festgestellt. Diese Vorperiode betrug für Frau Gasser 10, für Frau Gehrig 8 Tage. Ihr schloss sich sofort die Phosphorperiode an, während welcher täglich 1 mg Phosphor als Emulsio Kassowitz gegeben wurde; sie erstreckt sich im ersten Falle über 11, im zweiten über 12 Tage, dann wurde die Phosphordarreichung wieder ausgesetzt. Diese Nachperiode dauerte 10, resp. 7 Tage. Zuletzt wurde eine Thyreoideaperiode angeschlossen. Die Frauen erhielten während 8 Tagen täglich 3 Pastilli c. Thyreoidin. sicc., ein Präparat von Hoffmann La Roche; jede Tablette enthält 0,3 g frische Schilddrüsensubstanz. Der ganze Versuch, der bei beiden Patienten gleichzeitig durchgeführt wurde, so dass die nämlichen Nahrungsmittel zur Vertheilung gelangten, umfasst also bei Frau Gasser 39, bei Frau Gehrig 35 Tage.

Die Kost war gemischt, abwechslungsreich und doch in Bezug auf Calcium- und Phosphorgehalt für die einzelnen Perioden ziemlich gleichwerthig.

An festen Speisen wurde gegeben: Hackbraten, Kalbsbraten, Beefsteak ca. 60—120 g täglich. Vom Fleisch wurde jeweilen ein grösseres Stück auf einige Tage vertheilt. Das Zugemüse wechselte täglich zwischen Nudeln, Macaroni, Reis, je 50 g Trockensubstanz zur Speise verwendet. Kartoffelpurée, Apfelmus 200—400 g, feines Brot 70—140 g, Butter 15—30 g, Johannisbeergelée. Zu Suppen wurden verschiedene Maggipräparate verwendet. Die Milch, 600—1200 ccm täglich, lieferte der hiesige allgemeine Consumverein. Hierbei war angeordnet, dass jeweilen eine grössere Flaschenzahl aus demselben Stammgefäss abgefüllt wurde. Diese unter dem Namen „sterilisirte Kindermilch“ in den Handel gebrachte Milch hielt sich während 10 Tagen vollkommen gut. Als Getränk wurde ausserdem Passugger Ulricusquelle 350—700 ccm gegeben. Alle Speisen, zu deren Zubereitung Wasser nöthig ist, wie Nudeln, Kaffee etc., wurden mit Aqua dest. hergestellt. Von Nudeln, Macaroni,

Reis wurde das abgegossene Kochwasser aufbewahrt, analysirt und bei der Berechnung der Speise in Abzug gebracht. Von allen Nahrungsmitteln wurde eine Portion vor der Vertheilung zur Analyse aufgehoben, frisch gewogen, dann über dem Wasserbad und im Trockenofen bis zur Gewichtsconstanz getrocknet, wiederum gewogen und in pulverisirtem Zustand in dicht verschlossenen Flaschen zur Untersuchung aufbewahrt. Von jeder Milchlieferung wurden einige Flaschen zurückbehalten.

Tabelle I zeigt die gefundenen Analysenwerthe, den P_2O_5- und CaO-Gehalt der frischen Nahrungsmittel in Procenten.

Als Beispiel der täglichen Nahrungsaufnahme führe ich den 17. April, den zufällig gewählten 10. Tag der Phosphorperiode an.

Speise	Gasser			Gehrig		
	Menge	P_2O_5 g	CaO g	Menge	P_2O_5 g	CaO g
Phosphor	0,001	0,0023	—	0,001	0,0023	—
Carminkapseln	1	0,0061	0,0215	1	0,0061	0,0215
Milch	900 ccm	2,0340	1,6857	600 ccm	1,3560	1,1238
Kaffee aus	24 g	0,0611	0,0206	24 g	0,0611	0,0206
Brot	130 „	0,6656	0,1037	122 „	0,6246	0,0974
Butter	35 „	0,0054	0,0017	35 „	0,0054	0,0017
Maggibouillon	5 ccm	0,0056	0,0023	10 ccm	0,0133	0,0046
Kalbsbraten	70 g	0,3913	0,0095	53 g	0,2587	0,0072
Macaroni	67 „	0,2549	0,0211	33 „	0,1780	0,0105
Suppenrolle	20 „	0,0558	0,0158	20 „	0,0558	0,0158
Passugger Wasser	720 ccm	—	0,2553	360 ccm	—	0,1276
Gelée	—	—	—	35 g	0,0113	0,0118
	Total	3,4821	2,1372	Total	2,5726	1,4425

In Calorien beträgt die tägliche Nahrungsaufnahme für Frau Gasser durchschnittlich etwa 1900, für Frau Gehrig etwa 1600; pro Kilogramm Körpergewicht 60 resp. 35 Calorien pro Tag. Die erste Patientin nimmt bei dieser Kost an Körpergewicht zu, die andere hält sich kaum auf ihrer Höhe.

Die Ausgaben wurden aus dem gesammelten Harn und Koth bestimmt. Die 24 stündige Urinmenge wurde gemessen, zur Verhinderung der Zersetzung und des Ausfallens von Sediment mit 20 ccm verdünnter HCl versetzt und von jedem Tag eine grosse Probe aufbewahrt. Der Koth wurde bis zur Gewichtsconstanz getrocknet; besonders sorgfältig wurde auf eine genaue Abgrenzung desselben geachtet. Um diese zu erreichen, wurden Morgens, 1 Stunde vor dem ersten Frühstück, 1 g haltige Carmin- oder Kohlekapseln gegeben. Der Stuhl war in der Regel geformt, so dass sich die einzelnen Schichten gut abtheilen liessen. Während der Vorperiode wurde der Koth der ersten 6 Tage vereinigt, später alle 2 Tage abgegrenzt und bestimmt.

Für den Versuch bei Frau Gasser sind wir uns keines Verlustes bewusst; bei Frau Gehrig sind leider 3 Urinproben vor der Bestimmung weggegossen worden, diejenige vom ersten und letzten Tag der Phosphordarreichung und die vom zweiten Tag der Nachperiode. Einnahmen und Koth sind vollständig. Es wurde versucht, den entstandenen Verlust

bei der Berechnung auszugleichen dadurch, dass für den weggegossenen Harn der Mittelwerth des dem Verlusttage vorausgegangenen und nachfolgenden Tages eingesetzt wurde. Die CaO-Ausscheidung im Harn ergiebt ungefähr den zehnten Theil der im Koth ausgeführten Menge; es kann sich bei der versuchten willkürlichen Berechnung deshalb höchstens um einen Fehler von einigen Centigrammen handeln, und ein solcher kommt für die Bilanz der einzelnen Perioden nicht in Frage. Ungünstiger liegt die Sache für die Berechnung der P_2O_5-Ausscheidung. Der Harngehalt ist gross und schwankt beträchtlich, demnach vermögen die angenommenen Werthe, die sich an Hand der bekannten Urinmenge und des spec. Gewichtes einigermaassen controliren lassen, die Gesammtresultate nicht wesentlich zu ändern.

Die Analysen wurden nach folgendem Verfahren ausgeführt: Veraschung nach der bekannten Neumann'schen Methode[1]) durch Salpetersäure-Schwefelsäuregemisch im erhitzten Jenenserkolben. Aus der rückständigen Flüssigkeit wurde auf gewichtsanalytischem Wege bestimmt:

a) Die P_2O_5 durch Fällung mit molybdensaurem Ammon, Lösung des ausgewaschenen Niederschlages in NH_3 und nachheriger Fällung mit Magnesiamixtur, geglüht als $Mg_2P_2O_7$.

b) Der Kalk als CaO durch Fällung mit Ammonoxalat und nachherigem Glühen.

Vom Trockenkoth wurde ca. 1 g, von den Nahrungsmitteln mit geringem Aschegehalt bis zu 10 g verwendet. Für die Phosphorbestimmung im Harn wurden 20, zur Kalkberechnung 100 ccm erst eingedampft und dann mit Säuregemisch verascht. Von jeder Probe wurden 2, nöthigenfalls mehr Controlanalysen ausgeführt.

Die Resultate der beiden Stoffwechselversuche finden sich in den nachfolgenden Tabellen zusammengestellt:

Tabelle I giebt die eigenen Analysen der Nahrungsmittel; die drei folgenden beziehen sich auf den Fall Gasser.

Tabelle II. Menge, spec. Gewicht, P_2O_5- und CaO-Gehalt im Harn und Koth für die einzelnen Tage.

Tabelle III. Tagesbilanz. Die Einnahmen, nach dem im Beispiel angeführten Modus berechnet, werden im Einzelnen nicht angegeben.

Tabelle IV. Calcium- und Phosphorbilanz der 4 Perioden.

Im ersten Versuch ergiebt also die Kalkbilanz in der

Vorperiode eine Retention von	0,6023 g;	pro	Tag	0,0602 g
Phosphorperiode eine Retention von . .	2,2777 „	„	„	0,2070 „
Nachperiode eine Mehrausscheidung von	0,5236 „	„	„	0,0523 „
Thyreoideaperiode eine Retention von .	0,1026 „	„	„	0,0128 „

Die geringe Retention der Vorperiode spricht dafür, dass der osteomalacische Process, die Halisteresis, wohl in Folge der allgemein

---

1) Albert Neumann, Einfache Veraschungsmethode. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 37. 1902. S. 115.

günstigeren Lebensbedingung, der Bettruhe und Krankenhauspflege zum Stillstand gekommen ist, dass sich sogar bereits ein Kalkansatz geltend macht. Hierzu stimmt auch die Angabe der Krankengeschichte, dass bereits vor Einsetzen der Phosphortherapie eine merkliche Besserung im allgemeinen Befinden auftrat; die Knochenschmerzen liessen nach. Die Phosphortherapie bewirkt klinisch eine bei dieser Frau mehrfach erprobte und in die Augen springende günstige Wirkung auf den Krankheitsverlauf. Die Beschwerden treten rasch zurück, die Beweglichkeit stellt sich mit der wachsenden Kraft wieder ein. Dieser eclatante Erfolg lässt eine Aenderung des Stoffwechsels im Sinne eines Kalkansatzes erwarten. Die Bilanz zeigt uns denn auch eine erhebliche Retention, mehr als 10 pCt. des eingeführten Gesammtkalks werden vom Körper zurückgehalten. Der Kalkansatz steigt von 0,06 auf 0,20 g pro Tag: der Organismus tritt also in das Stadium der Regeneration.

Die Nachperiode, deren Dauer allerdings zu kurz ist, um eine sichtliche Wendung hervorzurufen, macht sich im Versuch durch eine Mehrausscheidung geltend. Der unter dem Einfluss des Phosphors gewonnene Kalk verlässt den Körper wieder. In der kurzen Zeit von 11 Tagen ist kein dauernder Ansatz erfolgt. Man kann sich wohl vorstellen, der zurückgehaltene Kalk sei nur locker gebunden worden und gelange darum nach Aussetzen des die Regeneration bewirkenden Princips in erster Linie und besonders leicht wieder zur Ausscheidung;

Tabelle I. Nahrungsmittel.

P_2O_5 und CaO-Gehalt der frischen Substanz in Procenten.

Speise	P_2O_5	CaO	Speise	P_2O_5	CaO
Hackbraten 1) 25. 3. .	0,449	0,0180	Maggi-Suppenrollen 1 .	0,194	0,0384
„ 2) 1. 4. .	0,435	0,0151	2) Tapioca Julienne .	0,273	0,0783
Kalbsbraten 1) 9. 4. .	0,559	0,0137	3) Reis Julienne . .	0,245	0,0185
„ 2) 19. 4. .	0,503	0,0088	4) „ „ . .	0,248	0,0185
„ 3) 27. 4. .	0,697	0,0088	5) Hafer	0,288	0,0793
Beefsteak 1) 31. 3. . .	0,434	0,0075	6) „	0,275	0,0793
„ 2) 8. 4. . .	0,517	0,0075	7) „	0,279	0,0793
Brot 1) 29. 3.	0,419	0,0636	8) Gerste	0,428	0,0543
„ 2) 9. 4.	0,512	0,0798	Milch 1) 29. 3. . . .	0,243	0,1665
Kartoffelpurée	0,126	0,0561	„ 2) 8. 4. . . .	0,226	0,1873
Apfelmus 1)	0,014	0,0107	„ 3) 22. 4. . . .	0,228	0,1660
„ 2)	0,072	0,0165	„ 4) 1. 5. . . .	0,231	0,1557
Johannisbeergelee . . .	0,032	0,0336	Passugger Ulricusquelle	—	0,0345
Nudeln	0,400	0,0365	Maggibouillon	0,1130	0,0460
Macaroni	0,477	0,0572	Nudelabwasser	0,013	0,0064
Reis	0,223	0,0350	Macaroniabwasser . . .	0,014	0,0070
Butter	0,015	0,0050	Kaffee 7 g auf 175 aqua.	0,019	0,0068

	P_2O_5	CaO
Kohlekapseln, per Stück	— g	— g
Carminkapseln „ „	0,00615	0,0215
Thyreoideatabl. „ „	—	—

Tabelle II. Gasser.

P_2O_5 und CaO in den Ausscheidungen.

Datum	Harn				Koth		
	Menge	Spez. Gew.	P_2O_5	CaO	Menge	P_2O_5	CaO
I. Vorperiode.							
29. März	1790	1015	1,6890	0,1969	30,45	2,1847	2,1126
30. „	1480	1014	1,1470	0,1302	30,45	2,1847	2,1126
31. „	1450	1015	1,6783	0,1450	24,05	1,8123	1,7792
1. April	1860	1013	1,4833	0,1525	23,96	1,6508	1,6819
2. „	1470	1016	1,8411	0,1528	23,96	1,6508	1,6819
3. „	1610	1014	1,5617	0,1392	23,96	1,6508	1,6819
4. „	1340	1015	1,6314	0,1259	23,96	1,6508	1,6819
5. „	1920	1014	1,8432	0,1862	23,96	1,6508	1,6819
6. „	1730	1014	1,5007	0,1418	23,96	1,6508	1,6819
7. „	1880	1014	1,5181	0,1092	26,60	1,9777	1,8859
II. Phosphorperiode.							
8. April	1670	1012	1,4819	0,1553	29,00	2,1721	2,1953
9. „	2115	1011	1,5883	0,1731	17,70	1,2319	1,1841
10. „	1980	1013	1,8067	0,1235	31,25	2,1778	2,1468
11. „	1110	1017	1,1821	0,1076	22,80	1,5417	1,4683
12. „	2050	1013	1,7117	0,1476	24,15	1,7653	1,7388
13. „	1220	1018	1,5341	0,1329	17,20	1,2126	1,2642
14. „	1810	1015	1,6742	0,1556	17,20	1,2126	1,2642
15. „	1830	1014	1,4548	0,1720	27,72	2,0572	2,0235
16. „	1600	1013	1,4240	0,1312	27,72	2,0572	2,0235
17. „	1800	1014	1,3680	0,1503	22,15	1,6989	1,6789
18. „	1990	1013	1,4527	0,1661	22,15	1,6989	1,6789
III. Nachperiode.							
19. April	1940	1012	1,4207	0,1465	22,60	1,7808	1,7582
20. „	1590	1017	1,1130	0,1669	22,60	1,7808	1,7582
21. „	1530	1017	1,1934	0,1790	18,90	1,6486	1,6159
22. „	1910	1013	1,2988	0,1776	18,90	1,6486	1,6159
23. „	2010	1010	1,1180	0,1548	24,75	2,1586	2,1606
24. „	1060	1019	1,3409	0,1420	24,75	2,1586	2,1606
25. „	1920	1012	1,2145	0,1728	22,50	1,8663	1,8607
26. „	1780	1013	1,4017	0,1548	22,50	1,8663	1,8607
27. „	1420	1016	1,2886	0,1136	24,70	1,6853	1,7784
28. „	1460	1014	1,3541	0,1225	24,70	1,6853	1,7784
IV. Thyreoideaperiode.							
29. April	1630	1014	1,4873	0,1222	19,55	1,5274	1,5190
30. „	1750	1012	1,6537	0,1531	19,55	1,5274	1,5190
1. Mai	1470	1017	1,5398	0,1198	26,05	1,8000	1,8980
2. „	1700	1014	1,6830	0,1810	26,05	1,8000	1,8980
3. „	1715	1014	1,6249	0,1286	22,35	1,8965	1,7806
4. „	1680	1012	1,1953	0,1134	22,85	1,8965	1,7806
5. „	1420	1015	1,2460	0,1036	23,90	1,9048	1,8044
6. „	1820	1010	1,3240	0,1574	23,90	1,9048	1,8044

Tabelle III. Gasser.

Tagesbilanz.

Datum	P_2O_5			CaO		
	Einnahme	Ausgabe	Differenz	Einnahme	Ausgabe	Differenz
I. Vorperiode.						
29. März	3,7890	3,8737	— 0,0847	2,0915	2,3095	— 0,2180
30. „	3,7110	3,3317	+ 0,3793	2,2158	2,2428	— 0,0270
31. „	3,3951	3,4906	— 0,0955	2,0104	1,9242	+ 0,0862
1. April	3,3571	3,1341	+ 0,2230	1,9914	1,8344	+ 0,1570
2. „	3,3789	2,4919	— 0,1130	1,9534	1,8347	+ 0,1187
3. „	3,3546	3,2125	+ 0,1421	1,9847	1,8211	+ 0,1636
4. „	3,4189	3,2822	+ 0,1367	1,9717	1,8078	+ 0,1639
5. „	3,6797	3,4940	+ 0,1857	2,0168	1,8681	+ 0,1487
6. „	3,1239	3,1515	— 0,0276	1,6982	1,8237	— 0,1255
7. „	4,1045	3,4758	+ 0,6287	2,1898	2,0551	+ 0,1347
Summa	35,3127	33,9380	+ 1,3747	20,1237	19,5214	+ 0,6023
II. Phosphorperiode.						
8. April	3,3287	3,6540	— 0,3253	2,0536	2,3506	— 0,2970
9. „	3,7281	2,8202	+ 0,9079	2,1673	1,3572	+ 0,8101
10. „	3,6246	3,9845	— 0,3599	2,1948	2,2703	— 0,0755
11. „	3,7504	2,7238	+ 1,0266	1,9895	1,5759	+ 0,4136
12. „	3,2924	3,4770	— 0,1846	2,0226	1,8864	+ 0,1362
13. „	3,5874	2,7467	+ 0,8407	2,0073	1,3971	+ 0,6102
14. „	3,6021	2,8868	+ 0,7153	2,0073	1,4198	+ 0,5878
15. „	3,7246	3,5120	+ 0,2126	2,0405	2,1955	— 0,1550
16. „	3,1301	3,4812	— 0,3511	1,9601	2,1547	— 0,1946
17. „	3,4821	3,0669	+ 0,4152	2,1372	1,8292	+ 0,3080
18. „	3,1764	3,1516	+ 0,0248	1,9792	1,8450	+ 0,1342
Summa	38,4269	35,5047	+ 2,9222	22,5594	20,2817	+ 2,2777
III. Nachperiode.						
19. April	3,4908	3,2015	+ 0,2893	2,0160	1,9037	+ 0,1123
20. „	3,5031	2,8938	+ 0,6093	2,0229	1,9251	+ 0,0978
21. „	3,5398	2,8420	+ 0,6978	2,1561	1,7949	+ 0,3612
22. „	3,2011	2,9474	+ 0,2537	1,8492	1,7935	+ 0,0557
23. „	3,5620	3,2766	+ 0,2854	2,2602	2,3154	— 0,0552
24. „	3,2674	3,4995	— 0,2321	1,8021	2,3026	— 0,5005
25. „	3,7140	3,0808	+ 0,6332	2,1354	2,0335	+ 0,1019
26. „	3,0138	3,2680	— 0,2542	1,3331	2,0155	— 0,6824
27. „	3,7797	2,9739	+ 0,8058	1,9782	1,8920	+ 0,0862
28. „	3,6484	3,0394	+ 0,6090	1,8003	1,9009	— 0,1006
Summa	34,7201	31,0229	+ 3,6972	19,3535	19,8771	— 0,5236
IV. Thyreoideaperiode.						
29. April	3,9008	3,0147	+ 0,8861	1,8641	1,6412	+ 0,2229
30. „	3,4071	3,1811	+ 0,2260	1,9489	1,6721	+ 0,2768
1. Mai	3,8420	3,3398	+ 0,5022	1,8116	2,0178	— 0,2062
2. „	3,7900	3,4830	+ 0,3070	1,8887	2,0790	— 0,1903
3. „	3,8657	3,5210	+ 0,3447	1,9272	1,9092	+ 0,0180
4. „	3,8111	3,0918	+ 0,7193	1,8485	1,8940	— 0,0455
5. „	4,0380	3,1508	+ 0,8872	2,0206	1,9080	+ 0,1126
6. „	3,5300	3,2288	+ 0,3012	1,8761	1,9618	— 0,0857
Summa	30,1847	26,0110	+ 4,1737	15,1857	15,0831	+ 0,1026

Tabelle IV. Gasser.

		P_2O_5-Bilanz		CaO-Bilanz	
		Gesammt g	pro Tag g	Gesammt g	pro Tag g
Vorperiode 10 Tage	Einfuhr	35,3127	3,53127	20,1237	2,0123
	Ausfuhr	33,9380	3,39380	19,5214	1,9521
		+ 1,3747	0,13747	+ 0,6023	0,0602
		Retention		Retention	
Phosphorperiode 11 Tage	Einfuhr	38,4269	3,4933	22,5594	2,0508
	Ausfuhr	35,5047	3,2277	20,2817	1,8438
Phosphor 0,001 p. die.		+ 2,9222	0,2656	+ 2,2777	0,2070
		Retention		Retention	
Nachperiode 10 Tage	Einfuhr	34,7201	3,47201	19,3535	1,9353
	Ausfuhr	31,0229	3,10229	19,8771	1,9877
		+ 3,6972	0,36972	— 0,5236	— 0,05236
		Retention		Mehrausscheidung!	
Thyreoideaperiode 8 Tage	Einfuhr	30,1847	3,7731	15,1857	1,8982
	Ausfuhr	26,0110	3,2514	15,0831	1,8854
3 Tabl. à 0,3		+ 4,1737	0,5217	+ 0,1026	+ 0,0128
		Retention		Retention	

sobald dies geschehen ist, während der Thyreoideaperiode, kehrt der Organismus, was das Calcium anbetrifft, wieder in dén Zustand der Vorperiode mit geringem Kalkansatz zurück. Die specifische Wirkung des Phosphors bei Osteomalacie, denn eine solche anzunehmen, rechtfertigt neben den bekannten klinischen Erfahrungen auch dieser Versuch, ist demgemäss nicht so aufzufassen, dass mit einem Schlage ein dauernder Umschwung im Kalkstoffwechsel auftrete. Die Regeneration steigt, aber sie fällt auch sofort mit Einführen und Aussetzen des Phosphors. Wir sehen daraus, dass die Phosphortherapie bei Osteomalacie nur dann Erfolg hat, wenn sie durch lange Zeit continuirlich angewandt, dauernd die Halisteresis unterdrückt.

Berechnet man, was der Organismus unserer ersten Patientin während des ganzen Versuches an Kalk gewonnen hat, so ergiebt sich durch Addition der zurückgehaltenen Mengen während der 29 Tage der Vorphosphor- und Thyreoideaperiode, abzüglich des Verlustes in der Nachperiode eine Gesammtretention von 1,8567 g CaO. Nimmt man nun an, die Tendenz des Körpers, Kalk anzusetzen, wie sie sich in der Vorperiode durch eine Retention von 0,0602 g CaO pro Tag kundgiebt, hätte während der ganzen Versuchszeit angehalten, so ergäbe sich eine voraussichtliche Kalkretention von $29 \times 0{,}0602 = 1{,}7458$ g. In Wirklichkeit sind 1,8567 g gewonnen worden.

Diese beiden Zahlen decken sich beinahe vollkommen und beweisen eben, dass nur eine durch Monate oder Jahre fortgesetzte Phosphortherapie den früheren Kalkverlust wieder einbringen kann.

Die Phosphorsäurebilanz zeigt in der

Vorperiode	eine	Retention	von	0,1374	g	pro Tag
Phosphor-	„	„	„	0,2656	„	„ „
Nach-	„	„	„	0,3697	„	„ „
Thyreoidea-	„	„	„	0,5217	„	„ „

Im Gegensatz zu den Schwankungen des Kalkes ergiebt sich eine regelmässig rasch zunehmende P_2O_5 Aufspeicherung, welche anscheinend von der Phosphortherapie nicht beeinflusst wird. Zweifellos steht dieses Verhalten mit der Zunahme des Körpergewichtes in engem Zusammenhang. Die P_2O_5-Retention beträgt während des ganzen Versuches 12,16 g. Das Körpergewicht steigt um 3,7 kg. Berechnen wir diesen Gewinn von 12,16 g P_2O_5 auf Musculatur, so finden wir unter der Annahme, das Muskelfleisch enthalte 3,4prom. Phosphorsäure[1]) 3,5 kg. Bei unserer Patientin beträgt die Gewichtszunahme 3,7 kg. Die Uebereinstimmung dieser Zahlen liesse sich verwerthen für die Annahme, die P_2O_5 möchte in der gekräftigten Musculatur Verwendung gefunden haben; eine exacte Kenntniss über die Vertheilung der zurückgehaltenen P_2O_5 könnte aber nur eine Analyse des gesammten Stoffumsatzes garantiren.

Für den 2. Versuch. Bei Frau Gehrig ist die Tabellenordnung die Gleiche wie bei Frau Gasser.

Tabelle V. Menge, specifisches Gewicht, P_2O_5- und CaO-Gehalt im Harn und Koth der einzelnen Tage.

Tabelle VI. Tagesbilanz.

Tabelle VII. Calcium und Phosphorbilanz der vier Perioden.

Tabelle VIII giebt eine graphische Darstellung der Resultate des Stoffwechselversuches bei beiden Fällen.

Calciumbilanz

in der	Vorperiode	Mehrausscheidung	von	1,9550 g	=	0,2443 g	pro Tag
„ „	Phosphor-	Retention	„	0,3417 „	=	0,0284 „	„ „
„ „	Nach-	Mehrausscheidung	„	0,0246 „	=	0,0035 „	„ „
„ „	Thyreoidea-	„	„	1,2388 „	=	0,1548 „	„ „

Die Vorperiode setzt sofort nach der Spitalaufnahme ein, sie zeigt uns die Kranke in einem noch wenig beeinflussten Zustande, im floriden Kalkabbau. Bedenken wir, dass die Halisteresis bereits seit Jahren am Skelett zehrt, so muss die Mehrausscheidung von täglich 0,24 g CaO als eine hohe bezeichnet werden. Nun wird Phosphor gegeben. Mit einem Schlage ändert sich die Bilanz, der grosse Kalkverlust sistirt; es ergiebt sich sogar eine kleine Retention. Die Krankheit steht still, die Ausgleichung des Verlustes beginnt. Während der folgenden sieben Tage wird der Phosphor wieder ausgesetzt. Der Einfluss der Entziehung wird in diesem Falle nicht klar illustrirt. Es dürften wohl die ersten Tage noch unter der Nachwirkung des Medi-

1) Hamarsten, Lehrb. d. phys. Chemie. 1899. S. 362.

Tabelle V. Gehrig.

P_2O_5 und CaO in den Ausscheidungen.

Datum	Harn				Koth		
	Menge	Spez. Gew.	P_2O_5	CaO	Menge	O_2O_5	CaO
			I. Vorperiode.				
1. April	1650	1013	0,9545	0,1419	22,1	1,5205	1,4019
2. „	930	1013	0,5533	0,1748	22,1	1,5205	1,4019
3. „	1580	1014	1,5035	0,1706	22,1	1,5205	1,4019
4. „	1250	1014	1,1875	0,1225	22,1	1,5205	1,4019
5. „	1505	1014	1,0950	0,1455	22,1	1,5205	1,4019
6. „	1150	1017	0,9671	0,0989	22,1	1,5205	1,4019
7. „	1170	1018	1,0647	0,1579	36,0	2,2237	1,8087
8. „	1430	1014	1,3513	0,1644	24,2	1,3012	1,3374
			II. Phosphorperiode.				
9. April	1450	1014	Verlust	Verlust	24,2	1,3012	1,3374
10. „	1290	1014	1,2900	0,1367	24,2	1,3012	1,3374
11. „	1850	1014	1,8870	0,1924	31,9	1,6977	1,3692
12. „	1320	1015	1,2144	0,1597	17,6	1,1157	1,2165
13. „	1200	1016	1,3230	0,1404	14,7	0,9339	0,9034
14. „	1180	1018	1,3015	0,1463	14,7	0,9339	0,9034
15. „	1070	1016	1,0165	0,1722	22,1	1,5866	1,5503
16. „	1040	1016	0,9880	0,1518	22,1	1,5866	1,5503
17. „	1020	1019	1,1577	0,1020	21,2	1,5055	1,4598
18. „	900	1022	1,2550	0,1494	21,2	1,5055	1,4598
19. „	1140	1014	1,5330	0,1117	22,0	1,6227	1,2625
20. „	760	1022	Verlust	Verlust	22,0	1,6227	1,2625
			III. Nachperiode.				
21. April	840	1019	1,0542	0,0848	22,8	1,5579	1,2966
22. „	960	1020	Verlust	Verlust	22,8	1,5579	1,2966
23. „	910	1020	0,9132	0,1374	26,7	1,4416	1,0637
24. „	770	1020	1,0452	0,1009	26,7	1,4416	1,0637
25. „	1145	1016	1,0604	0,1488	22,3	1,6586	1,3535
26. „	1240	1015	1,2493	0,1488	22,3	1,6586	1,3535
27. „	850	1020	1,0259	0,1127	22,6	1,4589	1,0683
			IV. Thyreoideaperiode.				
28. April	1068	1019	1,3675	0,1091	22,6	1,4589	1,0683
29. „	970	1014	0,9816	0,1756	28,0	1,6568	1,2732
30. „	690	1018	0,6590	0,0593	28,0	1,6568	1,2732
1. Mai	1280	1014	0,7654	0,0922	28,4	1,5935	1,4419
2. „	920	1019	0,8326	0,1637	28,4	1,5935	1,4419
3. „	1060	1016	1,2270	0,1378	31,4	2,2143	1,6524
4. „	860	1013	0,6845	0,2400	31,4	2,2143	1,6524
5. „	870	1018	0,9765	0,2227	22,1	1,2555	1,1546

Tabelle VI. Gehrig.

Tagesbilanz.

Datum	P_2O_5			CaO		
	Einnahme	Ausgabe	Differenz	Einnahme	Ausgabe	Differenz
			I. Vorperiode.			
1. April	2,8100	2,4750	+ 0,3350	1,3629	1,5438	— 0,1809
2. „	2,4453	2,0738	+ 0,3715	1,2774	1,5767	— 0,2993
3. „	2,5683	3,0240	— 0,4557	1,3353	1,5725	— 0,2372
4. „	2,7670	2,7080	+ 0,0590	1,3388	1,5244	— 0,1856
5. „	3,1943	2,6155	+ 0,5788	1,4172	1,5474	— 0,1302
6. „	2,7114	2,4876	+ 0,2238	1,2667	1,5008	— 0,2341
7. „	2,7509	3,2884	— 0,5375	1,2519	1,9666	— 0,7147
8. „	2,9006	2,6525	+ 0,2481	1,5288	1,5018	+ 0,0270
Summa	22,1478	21,3248	+ 0,8230	10,7790	12,7340	— 1,9950
			II. Phosphorperiode.			
9. April	2,8858	[1] 2,6218	[1] + 0,2640	1,4631	[1] 1,4879	[1] — 0,0248
10. „	2,7438	2,5912	+ 0,1526	1,4671	1,4741	— 0,0070
11. „	2,8170	3,5847	— 0,7677	1,4533	1,5616	— 0,1083
12. „	2,3774	2,3301	+ 0,0473	1,4329	1,3762	+ 0,0567
13. „	2,4410	2,2569	+ 0,1841	1,3827	1,0438	+ 0,3389
14. „	2,8414	2,2354	+ 0,6060	1,4420	1,0497	+ 0,3923
15. „	2,4325	2,6031	— 0,1706	1,4059	1,7225	— 0,3166
16. „	2,3958	2,5746	— 0,1788	1,3907	1,7021	— 0,3114
17. „	2,5726	2,6632	— 0,0906	1,4425	1,5618	— 0,1193
18. „	2,5341	2,7605	— 0,2264	1,4377	1,6092	— 0,1715
19. „	2,9990	3,1557	— 0,1567	1,9525	1,3742	+ 0,5783
20. „	2,4369	[1] 2,9163	[1] — 0,4794	1,3951	[1] 1,3607	[1] + 0,0344
Summa	31,4773	32,2935	— 0,8162	17,6655	17,3238	+ 0,3417
			III. Nachperiode.			
21. April	2,5462	2,6121	— 0,0659	1,4384	1,3814	+ 0,0570
22. „	2,2917	[1] 2,5416	[1] — 0,2499	1,3137	[1] 1,4077	[1] — 0,0940
23. „	2,6507	2,3548	+ 0,2959	1,2959	1,2011	+ 0,0948
24. „	2,5186	2,4868	+ 0,0318	1,2430	1,1646	+ 0,0784
25. „	2,7861	2,7190	+ 0,0671	1,4796	1,5023	— 0,0227
26. „	2,8228	2,9079	— 0,0851	1,2852	1,5023	— 0,2171
27. „	2,7727	2,4848	+ 0,2879	1,2600	1,1810	+ 0,0790
Summa	18,3888	18,1070	+ 0,2818	9,3158	9,3404	— 0,0246
			IV. Thyreoideaperiode.			
28. April	2,6150	2,8264	— 0,2114	1,2834	1,1774	+ 0,1060
29. „	2,6499	2,6384	+ 0,0115	1,2957	1,4488	— 0,1531
30. „	2,5946	2,3158	+ 0,2788	1,3038	1,3325	— 0,0287
1. Mai	2,2261	2,3589	— 0,1328	1,2250	1,5341	— 0,3091
2. „	3,0686	2,4261	+ 0,6425	1,4352	1,6056	— 0,1704
3. „	3,6599	3,4413	+ 0,2186	1,8274	1,7902	+ 0,0372
4. „	2,9751	2,8988	+ 0,0763	1,2004	1,8924	— 0,6920
5. „	3,0301	2,2320	+ 0,7981	1,3486	1,3773	— 0,0287
Summa	22,8193	21,1377	+ 1,6816	10,9195	12,1583	— 1,2388

1) Für den Urinverlust ist der Durchschnittswerth aus der dem Versuchstage vorausgehenden und nachfolgenden Tagesmenge eingesetzt. Vergl. S. 11.

Tabelle VII. Gehrig.

		P_2O_5-Bilanz		CaO-Bilanz	
		Total	pro Tag	Total	pro Tag
Vorperiode 8 Tage	Einfuhr	22,1478	2,7684	10,7790	1,3474
	Ausfuhr	21,3248	2,6656	12,7340	1,5917
		+ 0,8230	+ 0,1028	— 1,9550	— 0,2443
		Retention		Mehrausgabe	
Phosphorperiode 12 Tage	Einfuhr	31,4773	2,6231	17,6655	1,4721
	Ausfuhr	32,2935	2,6911	17,3238	1,4436
		— 0,8162	— 0,0680	+ 0,3417	+ 0,0284
		Mehrausgabe		Retention	
Nachperiode 7 Tage	Einfuhr	18,3888	2,6269	9,3158	1,3308
	Ausfuhr	18,1070	2,5869	9,3404	1,3343
		+ 0,2818	+ 0,0402	— 0,0246	— 0,0035
		Retention		Mehrausgabe	
Thyreoideaperiode 8 Tage	Einfuhr	22,8193	2,8524	10,9195	1,3649
	Ausfuhr	21,1377	2,6422	12,1583	1,5198
		+ 1,6816	+ 0,2102	— 1,2388	— 0,1548
		Retention		Mehrausgabe	

camentes stehen; denn in der Tagesbilanz vom 21. bis 24. April treffen wir immer noch positive Werthe, erst vom 25. an setzt eine grössere Mehrausscheidung ein, welche den anfänglichen Gewinn der ganzen Nachperiode in Verlust umwandelt. In der vierten Periode schliesslich finden wir wiederum die ursprünglichen hohen negativen Differenzen. Der Process kehrt nach vorübergehender künstlicher Unterbrechung wieder in das Stadium des raschen Kalkabbaues zurück. Im Ganzen sind in 35 Tagen 2,87 g CaO dem Körper entzogen worden.

Einen gänzlich verschiedenen Verlauf nimmt die

Phosphorsäurebilanz

in der Vorperiode eine tägl. Retention von 0,1028 g
„ „ Phosphor- „ „ Mehrausscheidung „ 0,0680 „
„ „ Nach- „ „ Retention „ 0,0402 „
„ „ Thyreoidea- „ „ „ „ 0,2102 „

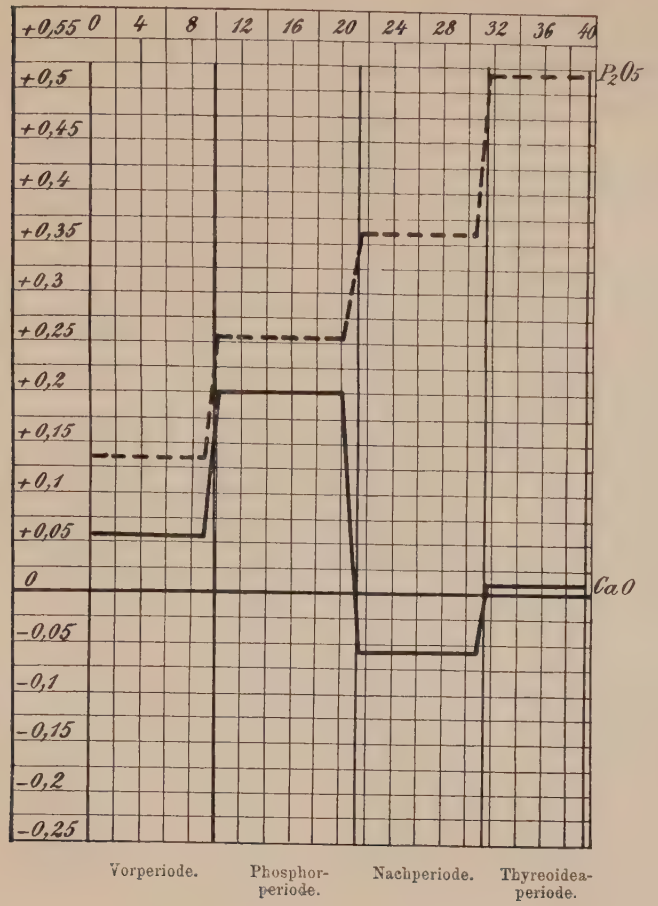
Die graphische Darstellung zeigt uns das directe Spiegelbild vom Calciumstoffwechsel. Neben einer Mehrausscheidung von Kalk eine P_2O_5-Retention in der Vorperiode. Die Phosphortherapie bewirkt Kalkansatz; aber eine ebenso geringe P_2O_5-Mehrausscheidung. In der Nachperiode der wieder einsetzende Kalkverlust und eine wenig grössere Phosphoretention, welche in der Thyreoideaperiode, bei Abfall der Calciumcurve auf die ursprünglichen Werthe die anfängliche Retention noch übertrifft. Im Ganzen gewinnt der Organismus 3,7682 g, aber das Körpergewicht bleibt constant.

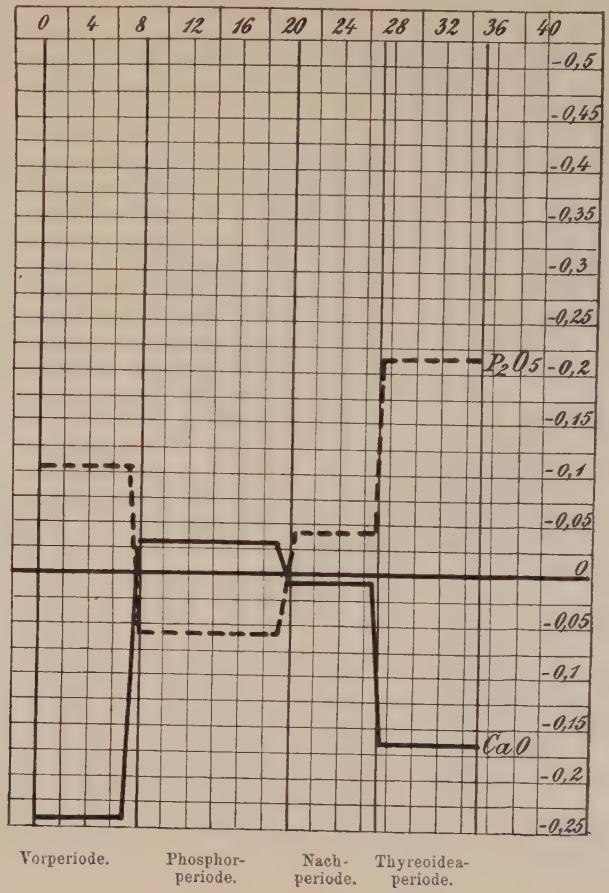
Klinisch unterscheidet sich dieser zweite Fall von dem ersten durch eine viel hochgradigere Störung des Allgemeinbefindens, durch einen

Gasser.

Tabelle VIII.

Gehrig.





steten Fortschritt zum Schlimmeren. Die Phosphortherapie, die bei Frau Gasser sofortige Besserung der Beschwerden und eine baldige Wiederherstellung der Arbeitsfähigkeit erzielte, welche seither anhält, brachte der Anderen erst nach längerer Zeit Linderung der Schmerzen, erst nach Monaten konnte sie das Bett verlassen. Zu einer völligen Wiederherstellung ist es nie mehr gekommen. Dass aber auch hier der eingeschlagene Weg, die Phosphortherapie, der richtige gewesen ist, beweisen eben die gefundenen Bilanzen. Wäre der Phosphor in einem früheren Stadium mit Ausdauer angewandt worden, so hätte gewiss der fortschreitende Kalkabbau und damit der hochgradige Kräfteverfall verhütet werden können.

Die beiden Versuche zeigen, dass der Kalkstoffwechsel der Osteomalacischen durch die Phosphortherapie günstig beeinflusst wird. Bei der ersten, später geheilten Patientin wird eine erhebliche Kalkretention erzielt, in dem zweiten, ungünstig verlaufenden Falle wird der weitere Kalkverlust beseitigt. Dieser Einfluss dauert aber nur so lange an, als das Medicament gegeben wird. Mit dem Aussetzen desselben tritt eine Kalkmehrausscheidung auf, so dass der Effect wieder ausgeglichen wird. Das Resultat dieses im kleinen durchgeführten Stoffwechselversuches ist durch den späteren Krankheitsverlauf bestätigt worden.

Im Folgenden soll eine Zusammenstellung bisheriger Stoffwechseluntersuchungen an Osteomalacischen gegeben werden. Tabelle IX giebt unter Anführung der betreffenden Autoren die Uebersicht über diese Resultate. Durch Umrechnung der Gesammtresultate verschieden langer Versuchsperioden auf den täglichen Durchschnittswerth dürften sich die einzelnen Befunde am besten vergleichen lassen.

Die ersten vollständigen Bilanzen sind 1894 von Limbeck und Neumann mitgetheilt worden. Frühere Forscher haben wohl gründliche Harnanalysen vorgenommen; wir wissen aber durch von Noorden, dass gerade der Kalk zum weitaus grössten Theil durch den Darm ausgeschieden wird, und auch die Phosphorsäure verlässt, an Erdalkalien gebunden, in grosser Menge auf diesem Wege den Organismus. Die blossen Harnanalysen haben demnach nur einen bedingten Vergleichswerth. Maassgebend sind erst die vollkommenen Bilanzen derjenigen Autoren, welche einer genau berechneten Nahrungseinfuhr die Summe der Ausscheidungen in Koth und Urin gegenüberstellen.

R. v. Limbeck[1]) fand bei einer 56jährigen Magd mit beginnender Osteomalacie neben einem durchaus normalen Stickstoffstoffwechsel eine beträchtlich gesteigerte Kalkausfuhr. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Kalkeinnahme eine sehr geringe gewesen ist.

Siegfried Neumann[2]) hat 1893 bei einer 37jährigen Frau mit

---

1) R. v. Limbeck, Zur Kenntniss der Osteomalacie. Wien. med. Wochenschr. 1894. No. 17.

2) Siegfried Neumann, Quantitative Bestimmung des Ca, Mg und der P_2O_5 im Harn und Koth bei Osteomalacie. Archiv f. Gynäk. 1894. Bd. 47.

Tabelle IX.

Resultate der Stoffwechselversuche bei Osteomalacie.

Autor	Versuchsdauer Tage	CaO Einnahmen	CaO Urin	CaO Kot	CaO Ausgaben	P_2O_5 Einnahmen	P_2O_5 Urin	P_2O_5 Kot	P_2O_5 Ausgaben	Differenz CaO	Differenz P_2O_5
Limbeck: Beginnende O.	—	0,49	0,29	0,63	0,92	—	—	—	—	— 0,46	—
Neumann: I. Beginnende puerp. O.	7	3,94	0,15	3,02	3,17	3,89	3,72	2,50	6,20	+ 0,76	— 2,31
2. 1 Monat später	7	4,17	0,11	3,52	3,63	4,27	1,82	0,39	2,20	+ 0,54	+ 2,07
Koreczynski: I. Puerp. O. 1. Kost gemischt	5	1,26	0,28	0,64	0,93	5,88	3,76	0,85	4,61	+ 0,33	+ 1,26
2. Kost vegetab.	5	1,40	0,25	1,04	1,29	3,62	1,92	1,34	3,27	+ 0,10	+ 0,35
3. Kost gemischt	5	1,00	0,24	0,75	1,00	4,14	2,27	0,66	2,94	0,00	+ 1,20
4. Kost gemischt	5	1,00	0,19	0,97	1,16	4,14	2,18	1,15	3,33	— 0,16	+ 0,81
5. Ovarialtabletten	4	1,00	0,12	1,25	1,37	4,14	2,46	1,54	4,01	— 0,37	+ 0,13
„ II. Nullipara. 1. Kost gemischt	5	0,53	0,19	0,57	0,76	3,72	1,93	1,45	3,39	— 0,22	+ 0,33
2. Kost vegetabilisch	5	1,00	0,15	1,28	1,43	4,09	1,74	2,20	3,94	— 0,43	+ 0,15
3. Kost gemischt	5	1,00	0,10	0,83	0,94	4,09	1,94	1,18	3,13	+ 0,06	+ 0,96
4. Ovarialtabletten	4	1,00	0,14	0,95	1,09	4,09	1,85	1,40	3,25	— 0,09	+ 0,82
Neumann: II. Puerperale O. 1. Vor Castration	5	2,25	0,38	1,94	2,35	2,80	2,43	1,56	3,99	— 0,07	— 1,19
2. Nach Castration	5	2,59	0,15	1,29	1,44	3,26	1,20	1,80	2,00	+ 0,15	+ 1,26
„ III. Vorgeschrittene O.	4	4,11	0,08	3,90	3,97	3,50	0,70	2,09	2,80	+ 0,14	+ 0,70
2. Nach Chloroform-Narkose	5	1,33	0,17	1,07	1,24	2,19	0,46	1,07	1,55	+ 0,09	+ 0,64
3. Nach Castration	5	0,73	0,03	0,60	0,63	1,25	0,44	0,50	0,94	+ 0,10	+ 0,31
„ I. Gravida	5	2,50	0,13	1,86	1,99	2,94	1,39	1,26	2,65	+ 0,51	+ 0,29
2. Nach Hysterectomie	8	2,81	0,18	2,23	2,41	3,57	1,52	1,38	2,90	+ 0,40	+ 0,67
Goldwaith: 16jähriges Mädchen. 1. Vor Castration	8	0,57	0,48	0,22	0,70	1,50	1,10	0,44	1,54	— 0,13	— 0,04
2. Nach Castration	8	0,72	0,38	0,13	0,51	—	—	—	—	+ 0,21	—
Sauerbruch: Vorperiode	11	0,78	0,15	0,70	0,86	2,02	0,69	0,93	1,62	— 0,07	+ 0,39
Phosphorperiode	10	0,80	0,16	0,43	0,50	1,53	0,80	0,47	1,27	+ 0,30	+ 0,26
Nachperiode	7	0,86	0,21	0,81	1,03	1,81	0,64	0,97	1,61	— 0,17	+ 0,19
Hotz: I. Gasser: Vorperiode	10	2,01	0,15	1,80	1,95	3,53	1,59	1,80	3,39	+ 0,06	+ 0,13
Phosphorperiode	11	2,05	0,14	1,70	1,84	3,49	1,51	1,71	3,22	+ 0,21	+ 0,26
Nachperiode	10	1,93	0,15	1,83	1,98	3,47	1,27	1,83	3,10	— 0,05	+ 0,36
Thyreoideaperiode	8	1,89	0,13	1,75	1,88	3,77	1,47	1,78	3,25	+ 0,01	+ 0,52
„ II. Gehrig: Vorperiode	8	1,34	0,14	1,45	1,59	2,76	1,07	1,59	2,66	— 0,24	+ 0,10
Phosphorperiode	12	1,47	0,14	1,30	1,44	2,62	1,30	1,39	2,69	+ 0,02	— 0,06
Nachperiode	7	1,33	0,12	1,21	1,33	2,62	1,05	1,53	2,58	— 0,00	+ 0,04
Thyreoideaperiode	8	1,36	0,15	1,36	1,51	2,85	0,93	1,71	2,64	— 0,15	+ 0,21

wenig vorgeschrittener Osteomalacie zwei Versuche angestellt, die sich über je sieben Tage erstrecken, und um einen Monat auseinanderliegen. Die Nahrung bestand aus 1,5—2,5 Liter Milch und 300 ccm Suppe täglich. Die Einnahme an CaO und P_2O_5 ist demgemäss eine grosse. Das erste Mal findet er eine Kalkretention von 0,76 und eine P_2O_5-Mehrausscheidung von 2,31 g. Das zweite Mal Retentionen: CaO = 0,54, P_2O_5 = 2,07 g. Auffallend ist die hochgradige Mehrausscheidung der P_2O_5 in der ersten Periode. Neumann glaubt, dass diese 15,18 g betragende Menge „in erster Reihe aus den Knochen, den an P_2O_5 reichsten Bestandtheilen des Organismus herstamme". Auf Grund dieses Befundes nimmt er an, dass sich die Frau damals im progressiven Krankheitsstadium befunden habe. Er stützt sich hierbei auch auf die Angabe der Krankengeschichte, wonach die Frau damals noch keiner Bewegung fähig war. Zur Zeit des späteren Versuches konnte sie sich dagegen schon ordentlich bewegen.

Die Möglichkeit, dass die P_2O_5-Bilanz wesentlich aus den Factoren des Eiweissstoffwechsels bedingt werde, ist nicht in Betracht gezogen. Auch wird nicht ausgeführt, weshalb Neumann bei der Beurtheilung des Krankheitsstadiums auf die Kalkbilanz verzichtet. Ich glaube, die Phosphorsäure kann aus verschiedenen Quellen stammen, auch aus anderen Organen, für Aenderungen am Aufbau der Knochen dagegen, giebt der Kalkstoffwechsel das beste Criterium. Halten wir uns an die Krankengeschichte dieses Falles. Die Frau hat sechs Wochen vor Beginn des ersten Versuches die neunte Entbindung durchgemacht. Im Laufe der siebenten Gravidität war die Osteomalacie zum Ausbruch gekommen. Nach der achten fühlte sie sich ebenfalls in ihren Bewegungen einige Wochen lang gehemmt. Jedes Mal trat später spontan die Besserung der Beschwerden ein — der typische Verlauf der puerperalen Osteomalacie. — Wir dürfen deshalb wohl annehmen, dass zur Zeit des Versuches, sechs Wochen nach der neunten Geburt, als der schädigende Einfluss der Gravidität abgeklungen war, sich die spontane Regeneration wieder einstellte. Dementsprechend finden wir eben einen grossen Kalkansatz. Die negative Differenz der P_2O_5 darf mit der Versuchsanordnung in Beziehung gebracht werden; denn die oben angeführte Kost kann nicht wohl als eine normale Ernährungsweise betrachtet werden.

In Wirklichkeit befindet sich die Patientin Neumann's bereits in der ersten Periode im reparatorischen Stadium, denn es findet eine Kalkretention statt. — In therapeutischer Hinsicht empfiehlt Neumann die Verabreichung von Phosphorsäure, speciell die Milchdiät, „da die Milch, abgesehen von ihren übrigen Vorzügen für die Ernährung, in so grosser Menge P_2O_5 enthält, die, wie es scheint zum Ersatz jener P_2O_5 genügt, die während des früheren Stadiums der Krankheit verloren wurde".

Die Milch ist allerdings sehr zweckmässig für die Ernährung Osteomalacischer und zwar wegen ihres Kalkgehaltes, denn wie auch die Tabelle I zeigt, ist sie das einzige Nahrungsmittel, welches einigermaassen grosse Mengen organisch gebundenen Kalkes einführt, und eben des Calciums bedarf der Organismus zum Ausgleich des Knochenverlustes.

Phosphorsäure geniessen wir in allen anderen Nahrungsmitteln, besonders im Fleisch und Brod zur Genüge.

Senator[1]) bestimmte bei einer 42jährigen Frau die Stickstoff-, CaO- und P_2O_5-Ausscheidung unter dem Einfluss von Thyraden Knorr und Oophorin Freund. Die Nahrung war eine gleichmässige, wurde aber nicht der Analyse unterworfen. Er fand während der subjectiven und objectiven Besserung in der Oophorinperiode eine erheblich gesteigerte Kalkabgabe und glaubt daraus den Schluss ziehen zu dürfen, dass auch ohne Abnahme der Kalkausfuhr eine Besserung der Osteomalacie eintreten könne. Dieser 11tägigen Oophorinperiode liegt jedoch nur eine einzige Kothbestimmung, der am ersten und zweiten Tag ausgeschiedenen Menge und fünf Harnanalysen zu Grunde.

Korczynski[2]) führte an zwei Osteomalacischen fünf bezw. vier periodenweise angeordnete Untersuchungen aus. Bei der ersten Patientin handelt es sich um eine puerperale Form; der zweite Fall betrifft eine 20jährige Nullipara. Die einzelnen Versuche umfassen je fünf Tage. In der ersten Periode wurde eine gemischte Kost mit ziemlich hohem N- und P_2O_5-Gehalt gegeben; in der zweiten vegetabilische Kost mit unbedeutender N-, mittlerer Phosphor- und hoher Kalkmenge; die dritte und vierte entspricht einer Nahrungsweise von gewöhnlicher Zusammenstellung; während der letzten wurden bei gleicher Kost sechs bis neun Ovarialtabletten à 0,25 g Substanz gegeben. Eine Besserung der Krankheit wurde während der Versuchszeit bei keiner der beiden Personen beobachtet.

Im ersten Fall zeigt die Kalkausscheidung im Harn anfänglich normale Werthe, sinkt aber in der vierten und fünften Periode auf sehr geringe, subnormale Mengen. Zugleich steigt der Kalkgehalt des Kothes, und dadurch wird die ursprünglich positive CaO-Bilanz in eine negative umgewandelt.

Für den zweiten Fall ist die Kalkbilanz mit Ausnahme einer geringen Retention in der dritten Periode stets negativ, der Urinkalk steht unter der Norm. Phosphorsäure wird in allen Versuchen zurückgehalten. Das normale Verhältniss der P_2O_5-Ausscheidung in Harn und Koth hat eine Aenderung erfahren. Während bei Gesunden über 80 pCt. des Phosphors im Urin abgegeben werden, sinkt hier die Menge bis auf 50 pCt der Tagesausscheidung. Daraus ergiebt sich die Thatsache, dass Kalk- und Phosphorabgabe einander parallel gehen. Eine Verminderung der Kalkmenge im Urin wird von einer geringeren Phosphorsäuresecretion begleitet, gleichzeitig steigt aber die Abgabe der beiden durch den Darm. Korczynski glaubt, aus seinen Befunden auf eine Prognose schliessen zu dürfen. Wenn nämlich im Harn normale Phosphor- und Kalkquantitäten gefunden werden, soll die Krankheit zur Besserung und zur Ausheilung neigen; wenn aber die anormalen Verhältnisse längere Zeit

1) H. Senator, Zur Kenntniss der Osteomalacie und der Organotherapie. Berl. klin. Wochenschr. 1897. No. 6.

2) L. R. v. Korczynski, Zur Kenntniss des Stoffwechsels bei Osteomalacie. Wiener med. Presse. 1902. S. 1073.

bestehen, scheint die Prognose eine ungünstige zu sein. Er empfiehlt dann als Ultimum refugium die Castration.

Dies führt uns zu den Stoffwechselversuchen, welche zur Feststellung therapeutischer Einflüsse auf die Osteomalacie vorgenommen wurden.

Siegfried Neumann[1]) hat in dieser Weise bei 3 Frauen den Erfolg der Castration studirt. Der erste Fall zeigt uns eine 36 jährige Kranke, bei welcher das Leiden nach der sechsten Geburt aufgetreten war. Da während der folgenden 6 Monate trotz guter Spitalpflege, jedoch ohne specielle Therapie, sich keine Besserung zeigte, wurde die Castration ausgeführt. Daraufhin genas die Patientin. Die erste Untersuchung fand 45 Tage vor, die zweite 20 Tage nach der Operation statt; jede erstreckte sich über 5 Tage. In der ersten Periode fand er einen geringen Kalkverlust, nach der Castration einen sehr grossen Kalkansatz von 1,15 g pro Tag. Daraus geht hervor, dass die radicale Therapie in diesem Falle den Kalkstoffwechsel in der günstigsten Weise beeinflusst hat. Das Gleiche gilt auch für die Phosphorsäure.

Der zweite Fall betrifft eine 36 jährige, bereits kachektische Frau mit hochgradigen Knochenveränderungen. Der erste Versuch wurde 50 Tage vor, der zweite 8 Tage nach einer längeren Chloroformnarkose vorgenommen, um den Einfluss dieser, von Petrone empfohlenen Therapie zu bestimmen. Da sich klinisch keinerlei Einwirkung auf den Krankheitsverlauf constatiren liess, wurde nach Kurzem die Castration ausgeführt und 5 Tage später eine neue Versuchsperiode angeschlossen. Die beiden ersten Bilanzen ergaben eine geringe Kalkretention, welche durch die Chloroformnarkose nicht verändert wird, auch die Castration bewirkt keinen Kalkansatz, allerdings auch keine Besserung. Die Phosphorsäureretention geht während der ganzen Zeit langsam zurück. Auf Grund dieses Befundes glaubt N., dass der osteomalacisch erkrankte Organismus nur bis zu einer gewissen Grenze CaO und P_2O_5 verlieren könne, später vollziehe sich eine geringe Retention dieser Stoffe; jedoch ohne dass dadurch die früheren Verluste gedeckt werden könnten.

Der dritte Fall giebt die Fortsetzung der in der ersten Publication Neumann's erwähnten Versuche von 1893. Ein Jahr lang hatte sich die Frau nach ihrem Austritte gesund gefühlt, dann wurde sie von Neuem gravid und damit war die Veranlassung zum Wiederaufflackern der Osteomalacie gegeben. Als Gravida im fünften Monat kam sie wieder zur Spitalaufnahme. Da die Krankheit stürmische Fortschritte machte, wurde die Hysterectomie des graviden Uterus mit Entfernung der Adnexe ausgeführt. Die Heilung setzte sofort ein und anderthalb Jahre später erfreute sich die Frau einer vollkommenen Arbeitsfähigkeit. Die beiden Versuche wurden 8 Tage vor, bezw. 20 Tage nach der Operation angestellt. Zur Zeit der Schwangerschaft wurde ein Kalkansatz von 0,5 g

---

1) Siegfried Neumann, Weitere Untersuchungen über die Stoffwechselverhältnisse des Ca, Mg, P_2O_5 und Nitrogens bei puerperaler Osteomalacie, mit besonderer Rücksicht auf die durch Castration verursachten Veränderungen. Archiv f. Gynäk. Bd. 51. 1896.

gefunden. Der Organismus hat im Vergleich zu der früheren, ersten Retention von 0,76 g weniger CaO zurückgehalten. Neumann folgert daraus, dass der Kalkbedarf der Frucht mindestens theilweise aus dem Vorrath des mütterlichen Körpers gedeckt worden sein müsse. Es scheint mir jedoch keineswegs bewiesen, dass ein täglicher Kalküberschuss von 0,5 g CaO zur Entwicklung eines 5 monatigen Fötus nicht genüge. Die Gewichtszunahme eines Fötus beträgt vom fünften bis zum sechsten Monat etwa 400 g. Aschenanalysen solcher Früchte sind wohl bisher nicht ausgeführt worden. Den Aschengehalt von Neugeborenen bestimmten Camerer und Söldner[1]) auf 2 pCt., darunter CaO 9,0 auf 100 g Asche. Berechnen wir an Hand dieser Zahlen den Kalkansatz des menschlichen Fötus zwischen dem fünften und sechsten Monat, so finden wir für 30 Tage nur eine Zunahme von 0,8 g CaO, eine Menge, die jedenfalls durch die von Neumann constatirte Retention von 0,5 g pro Tag reichlich geliefert werden kann, ohne dass „der mütterliche Vorrath" angegriffen werden müsste.

Nach der Hysterectomie wurden täglich 0,4 g Kalk retinirt. Neumann glaubt, dass die Regeneration der Knochen zu dieser Zeit schon beendet sein müsste, da die Patientin sich bereits gesund fühlte und keiner grösseren Kalkmengen mehr bedurfte. Die Phosphorsäure ergiebt nach der Castration gesteigerten Ansatz. Zum Schlusse fasst Neumann seine Untersuchungen folgendermaassen zusammen:

Die Kalkausscheidung im Urin ist zu Beginn der Krankheit am grössten; später nimmt sie in Folge der Decalcination allmählich ab. Die anfänglich grossen Kalkverluste finden später eine Grenze; der Organismus hält den Rest zähe zurück. Hat der Körper in kurzer Zeit viel Kalk verloren, so vermag er denselben sehr rasch wieder zu ersetzen. Die operative Therapie vermag den Stoffwechsel in der günstigsten Weise zu beeinflussen; aber die Castration hat nur bis zu gewissen Grenzen ihre Berechtigung. In sehr vorgeschrittenen Fällen kann sie schaden.

Zu ähnlichen Ansichten kommen auch Goldwaith, Osgood und Rudden[2]). Diese haben bei einem 16 jährigen Mädchen mit sehr verunstaltetem Skelett zwei Bestimmungen von 8 und 14 Tagen ausgeführt. Sie fanden vor der Castration, bei allerdings geringer Nahrungszufuhr, einen Calcium- und Phosphorsäureverlust, einige Monate nach der Operation eine Kalkretention von 0,2 g täglich. Die zweite Phosphorsäurebestimmung fehlt hier.

Die jüngste Arbeit zur Feststellung therapeutischer Maassnahmen gegen Osteomalacie, welche gewissermaassen die Veranlassung zu den vorliegenden Untersuchungen gegeben hat, bildet die Abhandlung von F. Sauerbruch[3]), welcher den Einfluss der Phosphortherapie bestimmte.

---

1) Citirt bei Albu und Neuberg, Physiologie und Pathologie des Mineralstoffwechsels. Berlin. 1906. S. 25.

2) A study of the metabolism in osteomalacia. The american journal of physiol. Bd. 14. (1905.) S. 389.

3) F. Sauerbruch, Ein Beitrag zum Stoffwechsel des Kalks und der Phosphorsäure bei infantiler Osteomalacie. Inaug.-Diss. Leipzig. 1902.

Es handelt sich um einen 8 jährigen Jungen, der seit mehr als 2 Jahren an juveniler Osteomalacie leidet, welche sich durch zahlreiche Fracturen und Verbiegungen des Skelettes äussert. Der Kranke erhält Phosphorleberthran. Allgemeinbefinden und Gewichtszunahme sind befriedigend, aber die Knochenbrüchigkeit blieb bestehen. Die Versuchsanordnung ist eine ähnliche wie für unsere Fälle — Vor-, Phosphor- und Nachperiode. Für die Vor- und Nachperiode ergab sich ein durchschnittlicher Kalkverlust von 0,07 resp. 0,17 g pro Tag. Während der Phosphordarreichung wurde ein täglicher Ansatz von 0,3 g beobachtet. Dieses auffallende Resultat schreibt S. der Wirkung der Phosphortherapie zu. Die P_2O_5-Bilanz erfährt dagegen keine bemerkenswerthe Aenderung. Sowohl in der Vor- wie in der Nachperiode findet eine Retention statt, 0,39 resp. 0,19 g. Während der Phosphoreinwirkung ergiebt sich ein mittlerer Ansatz von 0,25 g.

Gegen Sauerbruch's Arbeit liesse sich vielleicht einwenden, dass die Angaben darüber fehlen, wie der Koth abgegrenzt und für die einzelnen Tagesausgaben berechnet wurde. Am 9. März und am 15. März, an 2 Tagen seiner Phosphorperiode, gingen die Gesammtausscheidungen verloren. Indem nun auch die Einnahmen für die Gesammtberechnung weggelassen wurden, sind die Verlusttage ganz aus der Bilanz ausgeschaltet worden; es konnte aber mit dem Koth eine grössere Menge weggegossen worden sein, welche eigentlich für die Bilanz der vorherigen Tage in Betracht zu ziehen wäre. Ausserdem ist nicht zu ersehen, wie S. für 200 g Milch eine Kalkeinfuhr von 0,639 g CaO pro Tag findet. Seine Tabelle der Nahrungsmittelanalysen ergiebt für 100 g die Werthe 0,161 bis 0,191 g CaO.

Den in Tabelle IX aus der mir bekannten Literatur gesammelten Zahlen füge ich zum Vergleich die Resultate der eigenen Beobachtungen bei. Aus diesen Erfahrungen dürften etwa folgende Schlüsse über den Ablauf des Kalk- und Phosphorstoffwechsels zu ziehen sein.

Was den Kalk anbetrifft, so muss zur Beurtheilung der Frage, ob eine pathologische Mehrausscheidung vorliege, vor Allem eine genügend grosse Einnahme an resorbirbarem Calcium garantirt sein, denn auch beim Gesunden findet, wie Renvall[1]) gezeigt hat, eine negative Kalkbilanz statt, sobald die zugeführte Menge ein gewisses Minimum nicht erreicht. Renvall berechnet den täglichen Kalkbedarf des Erwachsenen auf 0,6 g, Bertram[2]) auf 0,4 g CaO. Unter den zusammengestellten 32 Versuchsperioden finden wir 4 Mal kleinere Werthe, nämlich bei Korczynski's 2. Fall im ersten Versuch, bei Neumann's 2. Castrationsfall nach der Operation, bei Goldwaith's Versuchen. Unter solchen Bedingungen ist ein Kalkverlust wohl erklärlich; und wenn Neumann bei einer Einnahme von 0,73 g noch eine kleine Retention von 1 deg erzielt, so spricht dies eigentlich nur dafür, dass

---

1) G. Renvall, Zur Kenntniss des P-, Ca-, Mg-Umsatzes beim Erwachsenen, Scand. Arch. f. Physiologie. Bd. 16. S. 94.

2) Bertram, Zeitschr. f. Biologie. Bd. 14. 1878.

bei vorhandenem Material wohl grössere Mengen assimilirt worden wären, also für den Erfolg der Castration. In den Versuchen mit grosser Kalkzufuhr treffen wir stets einen Ansatz, einzig beim ersten Neumann'schen Castrationsfall im floriden Krankheitsstadium vor der Operation und während der Nachperiode bei Frau Gasser tritt geringe Mehrausscheidung auf. Jedenfalls steht so viel fest, wollen wir bei Osteomalacie durch irgend welche Therapie eine Knochenfestigung erreichen, so muss kalkreiche Nahrung gegeben werden, und diese Bedingung erfüllt am besten die Milch.

Die Kalkausscheidung vollzieht sich in Harn und Koth. Die täglichen Urinkalkmengen beim Gesunden betragen nach Beckmann 0,5 g, Bunge 0,3 g, Schetelig 0,3—0,5 g, Renvall 0,5 g CaO[1]). In Tabelle IX finden wir fast durchweg sehr geringe Mengen von 1—2 dcg, die angeführten Normalzahlen werden kaum erreicht, jedenfalls nie überschritten, und in den Fällen, welche einer mehrmaligen Bestimmung unterworfen wurden, ändert sich die Urinausscheidung nicht wesentlich, gleichgültig, ob negative oder positive Kalkbilanz auftritt. Nur bei Neumann sinkt nach der Castration bei sehr grosser Kalkretention der Urinwerth auf die Hälfte. Eine Steigerung oder Verminderung des Kalkes in der Nahrung bleibt ohne Einfluss auf die Nierensecretion. Es steht also fest, dass die Harnsecretion sich nicht an der Halisteresis betheiligt. Die seiner Zeit von Schuchard angegebene und seither in verschiedene Arbeiten übergegangene Behauptung, dass in den Anfangsstadien der Krankheit die Harnkalkausscheidung weit über die Norm vermehrt sei, dürfte deshalb wohl bezweifelt werden.

Der Kalk verlässt den Körper auf dem Darmwege. Wir sehen gerade aus den eigenen Fällen, dass die geringste Aenderung der Kalkbilanz durch entsprechende Schwankungen im Kothgehalt verursacht wird, auch die übrigen Versuche illustriren dieses Verhalten, wenn nicht durch grössere Differenzen in der Einnahme dieses Bild gestört wird. Je höher die Kothausscheidung, desto geringer wird der Harngehalt. Es scheint, dass der Organismus bestrebt sei, auf der einen Seite zurückzuhalten, was er auf der anderen zu viel ausgiebt. Dies zeigt sich besonders deutlich in Korczynski's Versuchen, wo beim Auftreten der negativen Bilanz nur sehr niedrige Mengen im Urin ausgeführt werden. Sobald andererseits die Krankheit in das Stadium der Regeneration tritt, sei es durch verbesserte hygienische und Ernährungsverhältnisse oder durch therapeutische Einflüsse verringert sich nur die Menge des Kothkalkes.

Die Phosphorsäure schlägt im Körper 2 Wege ein. Der grössere Theil wird durch den Harn ausgeschieden. Die Quantität der P_2O_5-Secretion durch die Nieren wird, im directen Gegensatz zum Kalk, in erster Linie von der Nahrungsaufnahme bestimmt. Bei gesteigerter Zufuhr von animalischem Eiweiss, Nucleinen etc. wächst die Harnmenge, zweitens kommt der Phosphorsäureansatz in Betracht. Es ist auffallend, dass beinahe in allen Versuchen eine P_2O_5-Retention constatirt wurde,

1) Angeführt bei Renvall, l. c.

welche, wie z. B. im Falle Gasser in steter Zunahme begriffen ist. Eine Mehrausscheidung treffen wir bei 2 Patienten Neumann's, bei Goldwaith und während der Phosphorperiode der Frau Gehrig. Der osteomalacische Organismus hat augenscheinlich die Tendenz, erhebliche Mengen von Phosphorsäure aufzuspeichern. Diese Anreicherung begleitet in mehreren Fällen die klinische Besserung, ist bei Frau Gasser mit einer erheblichen Gewichtszunahme verbunden. Drittens wird die Urinausscheidung durch die Darmabgabe beeinflusst, welche normaler Weise erheblich niedriger als die Nierensecretion, bei Osteomalacischen unter dem Einfluss der vermehrten Kalkausfuhr, die Harnabgabe übertreffen kann. Diese 3 Factoren: Nahrungsaufnahme, Ansatz im Organismus und Darmausscheidung können sich in der verschiedensten Weise combiniren, so dass auch durch Beiziehen der Stickstoffbestimmung (Neumann, Limbeck, Korczynski) ein einheitliches Urtheil über die Schicksale der Phosphorsäure nicht zu gewinnen ist.

Die Phosphorsäureabgabe durch den Darm ist, wie Korczynski gezeigt hat, relativ vermehrt. Statt einer Ausscheidung von 20 pCt. fand er im Koth bis 50 pCt. (cf. S. 27). Unser erster Fall bietet die Eigenthümlichkeit, dass der CaO- und P_2O_5-Gehalt in den Fäces genau übereinstimmen, d. h. es wird in Grammen genau so viel CaO wie P_2O_5 abgegeben und die durch die Versuchsanordnung bedingten Schwankungen äussern sich bei beiden Elementen durch gleiche Gewichtsdifferenzen. Diese Erscheinung treffen wir, wenn auch nicht in so eclatanter Deutlichkeit, bei den Versuchen der Autoren wieder. Steigt die absolute Kalkmenge im Koth, so wird auch mehr Phosphorsäure abgegeben. Diese Beobachtung finden wir in 15 von 18 Vergleichsversuchen bestätigt. Nur 3 Mal besteht ein gegentheiliges Verhalten, 2 Mal bei Neumann und in der Nachperiode von Frau Gehrig. Trotz dieser Ausnahme ergiebt sich im Allgemeinen die Thatsache, dass der Phosphorsäuregehalt des Kothes in enger Beziehung steht zu dessen Kalkmenge, ja es scheint, dass er sich nur nach der durch den Darm ausgeschiedenen Quantität des Calciums richtet. Er begleitet in verschiedenen Versuchen die Kalkschwankungen, aber in Berücksichtigung der noch wenig bekannten Factoren des Phosphorstoffwechsels. Nahrungsaufnahme, Körperansatz, Harn- und Kothausscheidung, lässt sich bis jetzt nicht feststellen, welcher Natur dieser Zusammenhang eigentlich ist.

Es bestehen 2 Möglichkeiten. Entweder, die Base, der Kalk wird primär ausgeschieden und reisst die Phosphorsäure gewissermaassen mit sich; oder, die Phosphorsäure wird in übernormaler Menge frei und verbindet sich im Organismus mit dem Kalk, welcher den Knochen entzogen wird.

Die Säuretheorie spielt in der Aetiologie der Osteomalacie eine grosse Rolle. Erst wurde eine pathologische Bildung von Milchsäure, dann von Kohlensäure, schliesslich von Oxalsäure angenommen, welche den Kalk der Knochen auslaugen sollte. An die Phosphorsäure ist meines Wissens nicht gedacht worden. Nun finden wir im Koth eine vermehrte Ausscheidung von Kalk, welche, wie oben gezeigt wurde, Hand in Hand geht mit einer grösseren Abgabe von P_2O_5. Es liegt

nun sehr nahe, die Kalkausscheidung, die wir als sicheren Indicator der Halisterese betrachten dürfen, der Ammoniakausscheidung beim Diabetes resp. bei der Acidosis als Analogon an die Seite zu stellen. Wie das NH_3 im Harn durch die Anwesenheit der β-Oxybuttersäure bedingt ist, und zur Beurtheilung dieser Acidosis dient, so könnte die Kalkausscheidung im Darm auf eine andere Acidosis, eben auf vermehrte Phosphorsäure hinweisen. Diese Theorie dürfte vielleicht durch das Experiment bewiesen werden, wenn es gelingt, nach künstlicher Einverleibung von Phosphorsäure eine negative Kalkbilanz, eine Mehrausgabe durch den Darm hervorzurufen.

Jedenfalls ist die Phosphorsäure kein Indicator zur Beurtheilung, in welchem Stadium sich eine Osteomalaciekranke befindet. Die Kalkbilanz dagegen lässt dies erkennen. Finden wir hier einen Verlust, so besteht Halisteresis. Der Stillstand des Processes und die Regeneration werden durch eine positive Kalkbilanz bewiesen. Der Kalkansatz ist um so grösser, je rascher die Genesung fortschreitet. So bei Neumann's günstig verlaufenden Fällen, bei Sauerbruch und bei unserer ersten Kranken. Wo aber bereits eine Jahre lange Kalkberaubung am Skelett gezehrt hat, so dass Kachexie und schlechte Assimilation der Nahrung aufgetreten ist, da wird sowohl der zahlengemässe Kalkansatz, wie auch die subjective Besserung langsamer einsetzen.

Die Kalkbilanz belehrt uns über den Werth der eingeschlagenen Therapie.

In manchen Fällen ergiebt die Krankenhausbehandlung an sich mit ihrem günstigen Einfluss auf die Ernährungsverhältnisse und den Energieverbrauch bereits eine sichtliche Besserung; erfahrungsgemäss bei puerperalen Fällen nach der Geburt.

Insbesondere interessiren jedoch die specifisch therapeutischen Einflüsse, zunächst die Organotherapie. Bei der Verabreichung von Ovarialtabletten findet Korczynski beide Male negative Bilanzen. Die Thyreoideatabletten, welche bei unseren beiden Frauen im Anschluss an die übrigen Versuche gegeben wurden, lassen eine besondere Einwirkung der Schilddrüsensubstanz auf den Kalkstoffwechsel nicht erkennen. Immerhin sollen aus diesen 2 Fällen keine bindenden Schlüsse über die Thyreoideatherapie gezogen werden, hierzu müsste ebenfalls eine Anordnung von 3 Versuchsperioden getroffen werden. Wir betrachten diese 8 Tage vielmehr als eine einfache Verlängerung der Nachperiode, während welcher der vorausgegangene Einfluss des Phosphors und seine Entziehung langsam abklingen.

Die Chloroformnarkose nach Petrone ist auf Kalk- und Phosphorbilanz ohne Einfluss.

Nun stehen sich noch zwei gleich erprobte Massnahmen gegenüber: Die von Fehling eingeführte radicale Therapie, die Castration und die conservative, die Phosphorbehandlung. Es würde zu weit führen, das klinische Material zu berücksichtigen. Aus der gegebenen Zusammenstellung von Stoffwechselversuchen illustriren 4 den Einfluss der Castration.

Der zweite Fall von Neumann wird durch die Operation geheilt. Statt eines Deficites vorher tritt eine grosse Retention von 1,15 g CaO

pro Tag auf. Sein dritter, bereits weit vorgeschrittener Fall wird nicht gebessert; der anfänglich geringe Kalkansatz sinkt weiter von 0,14 auf 0,10 g. Die erste Kranke kommt nach Entfernung des graviden Uterus mit den Adnexen zur Genesung; es besteht eine positive Kalkbilanz, Goldwaith erzielte durch die Castration ebenfalls einen günstigen Verlauf und verzeichnet an Stelle der Mehrausscheidung einen erheblichen Kalkgewinn.

Die Stoffwechselversuche bestätigen somit die klinischen Erfahrungen der operativen Therapie.

Nicht alle Fälle werden geheilt; sehr vorgeschrittene bleiben öfters unbeeinflusst; aber wenn die Krankheit in das Stadium der Regeneration tritt, wird sie von Kalkansatz begleitet.

Dem radicalen Vorgehen ist die Phosphortherapie an die Seite zu stellen. Im Sauerbruch'schen Falle wird die bestehende Halisteresis durch die Einwirkung des Phosphoröls in eine wesentliche Kalkretention umgewandelt.

Durch die eigenen Untersuchungen glaube ich den günstigen Einfluss des Phosphors auf den Kalkstoffwechsel bei Osteomalacischen nachgewiesen zu haben; denn bei der ersten Frau führt diese Therapie zu einem gesteigerten Kalkansatz, zur Heilung, bei der Anderen setzt sie dem stetigen grossen Kalkverlust eine Grenze und unterbricht den weiteren Fortschritt des Leidens. Es zeigt sich aber, dass die Phosphortherapie nur während der Zeit ihrer Anwendung wirksam ist, setzt man das Medicament nach Kurzem aus, so wird der Effect durch eine Mehrausscheidung wieder ausgeglichen. Nur eine über lange Zeit fortgesetzte Phosphorbehandlung führt zu einem dauernden Resultat.

Darüber, wie der Phosphor eigentlich auf die Knochensubstanz einwirkt, besteht gegenwärtig noch keine Erklärung: den einzigen sicheren Anhaltspunkt giebt uns Wegner[1]), welcher nach Darreichung von anorganischem Phosphor bei neugeborenen Kaninchen charakteristische Veränderungen der Knochen auftreten sah. Er berichtet darüber: „Unter dem Einfluss der Phosphorfütterung wird an allen den Stellen, wo sich aus Knorpel physiologisch spongiöse Substanz entwickelt, statt dessen ein Gewebe erzeugt, das bei blosser Betrachtung wie die Rinde von Röhrenknochen, also wie Compacta aussieht, am intensivsten um die Kerne der Epiphyse und Diaphyse der Oberschenkel. Hier bildet es einen dichten, weissen Saum statt der weitmaschigen, rothes Mark enthaltenden Spongiosa. Die Substanz erweist sich mikroskopisch als wirklicher wohlgebildeter Knochen. Die Markräume sind reducirt bis auf die Weite der Havers'schen Canäle in der gewöhnlichen Compacta, indem die Knorpelzellen nicht in Markzellen, sondern in Knochenkörperchen umgewandelt werden. Setzt man die Phosphorfütterung weiter fort, so wird von dem Intermediärknorpel der Röhrenknochen immer weiter verdichtetes Gewebe apponirt, während die vorhandene Spongiosa nach physiologischem Gesetz zur Bildung der Markhöhle eingeschmolzen wird. Ordnet man

1) Wegner, Der Einfluss des Phosphors auf den Organismus. Virchow's Arch. f. path. Anat. u. Physiol. 1872. Bd. 55.

eine Phosphorfütterung mit Intervallen an, so finden sich abwechselnd Schichten von verdichteter, compacter und weitmaschiger spongiöser Substanz.

Nach vollendetem Wachsthum wird bei Phosphordarreichung die Spongiosa der Epiphysen und der Wirbel wohl dichter, die Bälkchen breiter und dicker, aber es bildet sich nicht annähernd die Sklerose wie beim wachsenden Thier. Nach Wegner resultirt die Phosphorwirkung nicht aus den Oxydationsproducten, sondern sie beruht auf einem formativen Reiz specifischer Art, den der im Blut circulirende Phosphor auf die osteogenen Gewebe ausübt.

Mit dieser Darstellung, welche an Präcision nichts zu wünschen übrig lässt, müssen wir uns vor der Hand begnügen. In wiefern der pathologisch veränderte, speciell der osteomalacische Knochen, bei welchem Resorption und Apposition die grösste Rolle spielen, einer solchen „Sklerose“ fähig ist, ist durch anatomische Untersuchungen nicht aufgeklärt. Der klinische Verlauf und die Stoffwechselversuche unter dem Einfluss der Phosphortherapie lassen etwas Aehnliches vermuthen.

Aus diesen Erfahrungen möchte ich aber noch weitere therapeutische Schlüsse ziehen.

Liesse sich diese, das Knochengewebe verdichtende Eigenschaft des Phosphors nicht auch gegen andere pathologische Processe anwenden, bei welchen die Knochenbildung gestört ist oder eine krankhafte Einschmelzung stattfindet? Die günstige Wirkung der Phosphoremulsion bei Rhachitis ist ja allbekannt; es möchte sich vielleicht empfehlen, den Versuch der Phosphorbehandlung auszudehnen auf schlecht consolidirte Fracturen und namentlich auf die Tuberculose.